



PARIS

B1

BREVET D'INVENTION

(21)

N° 77 00162

(54) Nouveaux dérivés de 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridine pour soigner les ulcères
gastriques et duodénaux et procédé pour les préparer.

(51) Classification internationale. (Int. Cl 2) C 07 D 471/04; A 61 K 31/435.

(22) Date de dépôt 5 janvier 1977, à 15 h 12 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne le 7 janvier 1976,
n. 00.573/1976 et le 29 juin 1976, n. 27.071/1976 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 31 du 5-8-1977.

(47) Date de la mise à la disposition du
public du brevet B.O.P.I. — «Listes» n. 11 du 14-3-1980.

(71) Deposant : Société dite : SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA S.P.A., résidant en Italie.

(72) Invention de : Giuliana Arcari, Luigi Bernardi, Giovanni Falconi, Fulvio Luini, Giorgio
Palamidessi et Ugo Scarponi.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Boettcher, 23, rue La Boétie, 75008 Paris.

N° 77 00 162

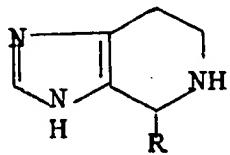
AVIS DOCUMENTAIRE DEFINITIF

2337726

Date de la recherche du premier projet d'avis documentaire : 14-12-1977

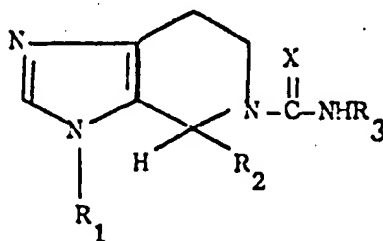
Liste des éléments de la technique susceptibles d'affecter la brevetabilité de l'invention au sens des articles 8 (nouveau) et 9 (activité inventive) de la loi N° 68-1 de janvier 1968 -

Nota : Les documents cités ci-dessous ont été rendus publics antérieurement à la date de dépôt de la demande de brevet (sans tenir compte d'un éventuel droit de priorité attaché à un dépôt antérieur). La liste des documents cités est strictement limitée à ceux qui sont opposables aux revendications sur la base desquelles a été établi le présent avis documentaire.

DOCUMENTS CITES	Revendications de la demande examinée concernées par les passages visés.
<p>- Références d'identification</p> <p>- Renvoi aux passages spécialement visés</p> <p>- Brève analyse des passages visés.</p> <p><u>CHEMICAL ABSTRACTS</u>, 83 189060x (1975)</p> <p>* abstract *</p> <p>Dérivés de formule:</p> <div data-bbox="532 787 760 940"></div> <p>où R = H, CH₃ doués d'une activité bactéricide.</p> <p>-----</p>	<p>1,4</p>

REVENDECATIONS

1. Nouveaux dérivés de 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-
-4,5-c-7-pyridine ayant la formule générale (I) :



dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle ou hétéro-
aryle, R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe aromatique, X est un atome de O ou S ou un groupement NR_4 dans lequel R_4 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupement amino, cyano, nitro, acylamino, ou l'un de leurs sels acides d'addition pharmaceutiquement acceptables.

2. Procédé pour préparer les composés de formule I définis comme spécifié dans la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on condense une 4, 5, 6, 7-tétrahydro-imidazo-
-4,5-c-7-pyridine appropriée avec un isocyanate d'alkyle, un isothiocyanate d'alkyle ou une S-méthyl-thiourée substituée convenables dans un solvant tel que l'éthanol, l'acétonitrile ou le dioxane, sous reflux pendant 4 à 12 heures.

3. Un quelconque des composés selon la revendication 1 faisant partie du groupe suivant :

- 5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine.

- 5-(N-éthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine.

- 5-(N-n-propyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine.

- 5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine.

- 5-(N-n-butyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine.

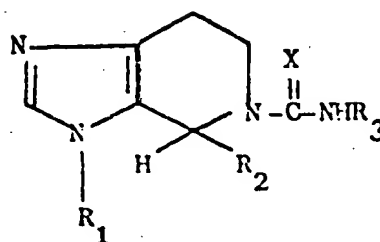
- 5-(N-cyclohexyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydroimidazo-4,5-c-7-pyridine.

- 4-Ethyl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 5-(N-allyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 5 - 4-Ethyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 4-Ethyl-5-(N-allyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 4-Ethyl-5-(N-butyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 10 - 4-Phényl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 4-Phényl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 15 - 4-Isopropyl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 4-Isonpropyl-5-(N-isonpropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 3-Méthyl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 20 - 3-Méthyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 5-(N-Phényl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 25 - 5-(N-Cyano-N'-méthyl-guanyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 5-Guanyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 4-Ethyl-5-guanyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 30 - 4-Ethyl-5-(N-éthyl-guanyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 4-Ethyl-5-(N-isopropyl-guanyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 35 - 5-(N-éthyl-guanyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 5-(N-isopropyl-guanyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.
- 4-Phényl-5-(N-méthyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \diagup 4,5-c \diagdown 7-pyridine.

- hydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 4-Phényl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 4-Ethyl-5-(N-méthyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-
 5 imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 4-Ethyl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 5-(N-méthyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 10 - 5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 5-(N-cyclopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 5-(N-cyclopentyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-
 15 imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 5-(N-cyclopentyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 5-(N-cyclopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 20 - 4-Cyclohexyl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 4-Cyclohexyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 4-(2-thiényl)-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-
 25 4, 5, 6, 7-tétrahydroimidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 4-(2-thiényl)-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 4-(2-Furyl)-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 30 - 4-(2-Furyl)-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 4-Cyclohexyl-5-(N-méthyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 4-Cyclohexyl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 35 - 4-(2-Thiényl)-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.
 - 4-Isopropyl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine.

- 4-(2-Thiényl)-5-(N-méthyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \square 4,5-c_7-pyridine.
 - 4-(2-Furyl)-5-(N-méthyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydroimidazo- \square 4,5-c_7-pyridine.
 - 5 - 4-(2-Furyl)-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \square 4,5-c_7-pyridine.
 - 3-Méthyl-4-éthyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \square 4,5-c_7-pyridine.
 - 4-Phényl-5-guanyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-
 - 10 - \square 4,5-c_7-pyridine.
 - 4-Cyclohexyl-5-guanyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \square 4,5-c_7-pyridine.
4. Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de médicaments un ou plusieurs composés selon l'une quelconque
- 15 des revendications 1 et 3, — en association avec un véhicule pharmaceutique acceptable.

L'invention concerne des nouveaux dérivés de 4, 5, 6, 7-tétrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridine ayant la formule générale (I) :



10

dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle ou hétéro-
 15 aryle, R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe aromatique, X est un atome de O ou S ou un groupement NR_4 dans lequel R_4 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupement amino, cyano, nitro, acylamino, ou l'un de leurs sels acides d'addition
 20 pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne aussi un procédé pour préparer ces composés consistant en ce qu'on condense une 4, 5, 6, 7-tétrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridine appropriée avec un isocyanate d'alkyle, un isothiocyanate d'alkyle ou une S-méthylthiourée substituée, convenables, de préférence dans un solvant
 25 tel que l'éthanol, l'acétonitrile ou le dioxane, couramment sous reflux pendant 4 à 12 heures. On peut isoler les produits par cristallisation sous forme de bases libres ou sous forme de sels d'acides pharmaceutiquement acceptables.

30 Les nouveaux composés se sont révélés être des médicaments bien tolérés, inhibant lors d'expériences faites sur des animaux, le nombre des ulcères expérimentaux ainsi que la sécrétion gastrique.

Ainsi, ils sont utiles dans la thérapie des ulcères
 35 gastriques et duodénaux chez l'être humain.

L'activité de ces composés a été évaluée chez le rat au cours d'essais antiulcéreux et antisécrétoires. On a adopté comme étalon de référence le méthiamide, qui est bien connu pour son activité antisécrétoire (Wyllie et coll.; Gut,

1973, 14, 424) et considéré comme l'une des substances les plus actives dans ce domaine (S. Dai et coll., Eur. J. Pharm., 1975, 23, 277).

- 5 1. Inhibition de l'ulcère de contrainte chez le rat (Bonfils et coll., Thérapie, 1960, 15, 1096). On a utilisé, dans chaque groupe, six rats mâles Sprague-Dowley (100-120 g), tenus à jeun depuis 24 heures.

10 On a utilisé une toile métallique souple à petites mailles carrées, pour les immobiliser. Après quatre heures d'immobilisation on a sacrifié les rats, on leur a retiré l'estomac et on a compté les lésions sous un microscope de dissection. Les résultats obtenus sont portés sur le Tableau I qui suit où les valeurs sont données en DE_{50} .

15 Les composés ont été administrés par voie sous-cutanée (s.c.) (10 mg/kg) immédiatement avant l'immobilisation ou par voie orale (per os) (50 mg/kg), une heure avant.

- 20 2. Inhibition de la sécrétion gastrique chez le rat (Shay, Gastroenterology, 1945, 43, 5). On a évalué l'activité antisécrétoire gastrique chez le rat par la technique de la ligature du pylore.

On a utilisé six rats mâles Sprague-Dowley (110-130g) dans chaque groupe. Vingt-quatre heures avant l'essai, on les a privés de nourriture, mais en maintenant leur alimentation en eau.

25 Le jour de l'opération, on a ligaturé le pylore sous anesthésie légère à l'éther. Quatre heures après la ligature, on a sacrifié les rats, on a recueilli la sécrétion stomacale et on l'a centrifugée à 3500 tours par minute pendant 10 minutes, puis on en a déterminé le volume, déduction faite du sédiment. On a déterminé la quantité d'acide chlorhydrique libre dans le jus gastrique par titrage à l'aide d'hydroxyde de sodium 0,01 N, en utilisant l'indicateur de Töpfer. On a injecté chaque composé, à une dose de 50 mg/kg, par voie sous-cutanée au moment de la ligature.

35 Sur le Tableau I, on a indiqué les résultats obtenus exprimés en DE_{50} . Les nombres de référence désignent les composés respectivement définis dans les exemples de préparation décrits ci-après.

TABLEAU I

DE₅₀ pour les activités antiulcéreuses et antisécrétoires.

5	Composé	Antiulcéreuse		Antisécrétoire
		s.c.	p.o.	s.c.
	Méthiamide	14	64	60
10	386/1087	0,9	3,1	6
	1068	0,6	2,4	50
	1116	10	34	23
	1184	0,64	11	22
	1286	0,85	8,5	34
15	1287	19	50	50
	1293	6	25	8
	1359	5	1,8	40
	1360	10	5,6	19
	1361	10	25	50
20	1367	3,3	6	50
	1316	0,75	6,6	50
	1348	0,1	0,55	18
	1350	6,5	5,6	50
	1365	2	3,8	50
25	1366	0,75	3,8	17

En prenant en considération le fait que de nombreux agents antiulcéreux présentent une activité anticholinergique remarquable, on a également déterminé par voie orale, l'antagonisme de certains dérivés de l'invention vis-à-vis de la chromodacryorrhée provoquée par la carbacholine chez le rat (Winburg M. et coll. J. Pharm. Exp. Therap, 1949, 95, 53).

Comme il apparaît d'après le Tableau II, montrant les rapports entre les valeurs DE₅₀ respectives pour l'activité anticholinergique et l'activité antiulcéreuse, certains dérivés de l'invention montrent une activité antiulcéreuse à des doses 5 à 25 fois inférieures à celle pour laquelle ces dérivés sont actifs comme anticholinergiques.

Pour l'atropine, comme pour le méthiamide, ce rapport est d'environ 2.

TABIEAU II

DE₅₀ chez le rat per os

5	Composé	activité anticholinergique	DE ₅₀ pour l'activité anticholinergique / DE ₅₀ pour l'activité antiulcéreuse.
10	Atropine	0,8	2
	Méthiamide	85	1,33
	386/1286	50	5,88
	/1359	45,5	25,28
	/1360	76	13,57
	/1316	70	10,61
15	/1348	7,8	14,18
	/1350	100	17,86
	/1365	21	5,53

Les exemples suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention sans nullement la limiter dans son cadre ni dans son esprit.

Exemple 1

5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \square ^{4,5-c} \square -pyridine (R₁=R₂=H; R₃=CH₃) (386/1068).

On a porté au reflux pendant 8 heures une solution de 1 g de 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \square ^{4,5-c} \square -pyridine (Farmaco, Ed. Sci., 1967, 22, 821) et 0,65 g d'isothiocyanate de méthyle dans 20 ml d'éthanol. On a refroidi et filtré la solution: on a ainsi recueilli 1,15g de 5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \square ^{4,5-c} \square -pyridine pt.F.228° C.

Exemple 2

5-(N-éthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- \square ^{4,5-c} \square -pyridine (R₁=R₂=H; R₃=C₂H₅) (386/1293).

On a porté au reflux pendant 7 heures une solution de 1,85g de 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-pyridine et 2 g d'isothiocyanate d'éthyle dans 15 ml d'acétonitrile. On a refroidi et filtré la solution: on a ainsi recueilli 2,5 g de 5-N-éthyl-thiocarbamoyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-pyridine. pt.F. 185°C.

Exemple 3

5-(N-n-propyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-pyridine ($R_1=R_2=H$; $R_3=C_3H_7$).

10 En opérant comme à l'Exemple 1, mais en employant l'isothiocyanate de propyle, on a obtenu le produit avec un rendement de 81%, pt.F. 151°C (386/1361).

Exemple 4

15 5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-pyridine ($R_1=R_2=H$; $R_3=i-C_3H_7$). (386/1087).

20 On a porté au reflux pendant 8 heures une solution de 2 g de chlorhydrate de 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-pyridine et 2,5 g d'isothiocyanate d'isopropyle dans 20 ml d'acétonitrile et 5 ml d'éthanol. Par évaporation du solvant, on a obtenu un résidu que l'on a traité avec un équivalent de gaz chlorhydrique éthanolique. L'évaporation du solvant a abandonné un résidu que l'on a fait cristalliser à partir d'acétone pour obtenir 2,5 g de chlorhydrate de 5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-pyridine. pt.F 170°C.

Exemple 5

5-(N-n-butyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-pyridine ($R_1=R_2=H$; $R_3=n-C_4H_9$).

30 En opérant comme à l'exemple 1, mais en employant l'isothiocyanate de butyle, le produit a été obtenu avec un rendement de 75%, pt.F. 130°C (386/1331).

Exemple 6

5-(N-cyclohexyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-pyridine ($R_1=R_2=H$; $R_3=cyclohexyle$) 386/1294).

35 En opérant comme à l'exemple 2, mais en employant l'isothiocyanate de cyclohexyle, le produit pt.F. 183°C, a été obtenu avec un rendement de 82%.

Exemple 7

4-Ethyl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-
-4,5-c7-pyridine ($R_1=H$; $R_2=C_2H_5$; $R_3=CH_3$) (386/1214).

On a porté au reflux pendant 8 heures une solution
5 de 2,9g de 4-éthyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-pyridine
(Farmaco, Ed.Sci. 1967, 22, 821) et 3g de méthyle d'isothio-
cyanate dans 32 ml d'acétonitrile et 8 ml d'éthanol. On a fait
évaporer la solution sous vide et on a fait cristalliser le ré-
sidu à partir d'éther diéthylique pour obtenir 3g de 4-éthyl-5-
10 (N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-
pyridine pt.F. 230°C.

Exemple 8

5-(N-allyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-
pyridine ($R_1=R_2=H$; $R_3=allyle$) (386/1185).

15 En opérant comme à l'exemple 2, mais en employant
l'isothiocyanate d'allyle, le produit, pt.F. 172°C, a été obte-
nu avec un rendement de 71%.

Exemple 9

20 4-Ethyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-
-4,5-c7-pyridine ($R_1=H$; $R_2=C_2H_5$; $R_3=i-C_3H_7$) (386/1184).

En opérant comme à l'exemple 7, mais en employant
l'isothiocyanate d'isopropyle, le produit, pt.F. 215°C, a été
obtenu avec un rendement de 79%.

Exemple 10

25 4-Ethyl-5-(N-allyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-
-4,5-c7-pyridine ($R_1=H$; $R_2=C_2H_5$; $R_3=allyle$) (386/1216).

En opérant comme à l'exemple 7, mais en employant
l'isothiocyanate d'allyle, le produit, pt.F. 205°C, a été
obtenu avec un rendement de 70%.

30 Exemple 11

4-Ethyl-5-(N-butyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydroimidazo-
-4,5-c7-pyridine ($R_1=H$; $R_2=C_2H_5$; $R_3=n-C_4H_9$) (386/1215).

En opérant comme à l'exemple 7, mais en employant
l'isothiocyanate de butyle, le produit, pt.F. 180°C, a été
35 obtenu avec un rendement de 75%.

Exemple 12

4-Phényl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-
-4,5-c7-pyridine ($R_1=H$; $R_2=C_6H_5$; $R_3=CH_3$). (386/1254)

On a porté au reflux pendant 4 heures une solution

de 3,5 g de 4-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine (Farmaco, Ed. Sci., 1967, 22, 821) et 3,5 g d'isothiocyanate de méthyle dans 55 ml de dioxane. On a refroidi et filtré la solution et on a recueilli ainsi 3,6 g de 4-phényl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydroimidazo- [4,5-c]7 -pyridine. pt.F. 228°C.

Exemple 13

4-Phényl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine ($R_1=H$; $R_2=C_6H_5$; $R_3=i-C_3H_7$) (386/1253).

10 En opérant comme à l'exemple 12, mais en employant l'isothiocyanate d'isopropyl, le produit, pt.F. 198°C, a été obtenu avec un rendement de 80%.

Exemple 14

15 4-iso-propyl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine ($R_1=H$; $R_2=i-C_3H_7$; $R_3=CH_3$) (386/1257)

A une solution de 20g de dichlorhydrate d'histamine dans 54 ml d'eau et 440 ml de méthanol, on a ajouté 19,6 g d'hydroxyde de sodium dissous dans 54 ml d'eau et 25 ml d'isobutyraldéhyde, puis on a porté la solution au reflux pendant 24 heures. On a ensuite acidifié cette solution avec 200 ml d'acide chlorhydrique concentré et on a fait évaporer sous vide. On a repris le résidu dans du méthanol. On a fait évaporer l'extrait méthanolique sous vide pour obtenir 23 g de dichlorhydrate de 4-iso-propyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine, pt.F. 238°C, à partir duquel on a obtenu la base libre, pt.F. 112°C, par échange d'ions sur une résine mise sur le marché sous la marque Amberlite IRA 410. On a traité une solution de 1,3 g de la base dans 10 ml de dioxane, avec 1,3 g d'isothiocyanate de méthyle et on l'a portée au reflux pendant 4 heures. On a refroidi et filtré la solution: on a recueilli ainsi 1,4g de 4-iso-propyl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine pt.F. 240°C.

Exemple 15

35 4-iso-propyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- [4,5-c]7 -pyridine ($R_1=H$; $R_2=R_3=i-C_3H_7$) (386/1258).

En opérant comme à l'exemple 14, mais en employant l'isothiocyanate d'isopropyle, le produit, pt.F. 203°C, a été obtenu avec un rendement de 80%.

Exemple 16

40 3-Méthyl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-

-[4,5-c_7-pyridine ($R_1=R_3=CH_3$; $R_2=H$) (386/1276).

On a porté au reflux pendant 4 heures une solution de 1 g de 3-méthyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-[4,5-c_7-pyridine et 1 g d'isothiocyanate de méthyle dans 10 ml d'acéto-
5 nitrile. On a refroidi et filtré la solution: on a ainsi recueilli 0,9 g de 3-méthyl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-[4,5-c_7-pyridine. pt.F. 235°C.

Exemple 17

3-Méthyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-
10 -[4,5-c_7-pyridine ($R_1=CH_3$; $R_2=H$; $R_3=i-C_3H_7$) (386/1286).

En opérant comme à l'exemple 16, mais en employant l'isothiocyanate d'isopropyle, le produit, pt.F. 205°C, a été obtenu avec un rendement de 66%.

Exemple 18

15 5-(N-Phényl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-[4,5-c_7-pyridine ($R_1=R_2=H$; $R_3=C_6H_5$) (386/1116).

En opérant comme à l'exemple 2, mais en employant l'isothiocyanate de phényle, le produit, pt.F. 205°C, a été obtenu avec un rendement de 82%.

20 Exemple 19

5-(N-cyano-N'-méthyl-guanyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-[4,5-c_7-pyridine (386/1347).

On a porté au reflux pendant 21 heures, une solution de 1,23g de 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-[4,5-c_7-pyridine et
25 1,29g de N,S-diméthyl-N'-cyano-isothiourée ($CH_3-NH-C(=N-CN)$
dans 15 ml d'acétonitrile. $\begin{matrix} | \\ S-CH_3 \end{matrix}$

Après évaporation jusqu'à siccité et chromatographie du résidu sur gel de silice (avec un mélange acétate d'éthyle-éthanol comme éluant), on a obtenu 630 mg du composé pur
30 indiqué en titre, pt.F. 240°C.

Exemple 20

5-Guanyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-[4,5-c_7-pyridine (386/1289).

On a porté au reflux pendant 8 heures une solution
35 de 1,23g de 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-[4,5-c_7-pyridine et 0,9 g de S-méthyl-isothiourée dans 15 ml d'acétonitrile.

Après évaporation jusqu'à siccité, on a traité le résidu avec un équivalent de gaz chlorhydrique éthanolique. Après refroidissement, on a recueilli 1,4g de monochlorhydrate

de 5-guanyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -pyridine.pt.F. 310°C.

Exemple 21

5 4-Ethyl-5-guanyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -pyridine (386/1284)

En opérant comme à l'exemple 20, on a obtenu 1,5g de monochlorhydrate de 4-éthyl-5-guanyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -pyridine pt.F. 300°C (déc.) à partir de 1,51 g de 4-éthyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -pyridine.

10 Exemple 22

4-Ethyl-5-(N-éthyl-guanyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -pyridine (386/1336).

On a porté au reflux pendant 8 heures une solution de 1,51g de 4-éthyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -pyridine et 1,18g de N-éthyl-S-méthyl-isothiourée dans 15 ml d'acétonitrile. Après évaporation jusqu'à siccité, on a traité le résidu avec un équivalent d'acide bromhydrique méthanolique. Après refroidissement, on a recueilli 1,5 g de monobromhydrate de 4-éthyl-5-(N-éthyl-guanyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -pyridine. pt.F. 275°C.

20

Exemple 23

4-Ethyl-5-(N-isopropyl-guanyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -pyridine (386/1337).

En opérant comme à l'exemple 22, mais en employant la N-isopropyl-S-méthyl-isothiourée, on a obtenu 1,6 g de monobromhydrate de 4-éthyl-5-(N-isopropyl-guanyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -pyridine. pt.F. 280°C (déc.)).

25

Exemple 24

5-(N-éthyl-guanyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -pyridine

30

En opérant comme à l'exemple 22, on a obtenu le monobromhydrate du composé indiqué en titre avec un rendement de 50% à partir de la 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -pyridine.

Exemple 25

35 5-(N-isopropyl-guanyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -pyridine.

En opérant comme à l'exemple 23, on a obtenu le monobromhydrate du composé indiqué en titre, avec un rendement de 55% à partir de la 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4}}$,5-c $\text{--}\overline{\text{7}}$ -

-pyridine.

Exemple 26

4-Phényl-5-(N-méthyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-
-4,5-c7-pyridine (386/1261).

5 On a porté au reflux pendant 1 heure et demie une
solution de 3 g de 4-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-
-pyridine et 3,42g d'isocyanate de méthyle dans 40 ml de
dioxane sec. Par évaporation du solvant jusqu'à siccité, on a
obtenu un solide (4,72g), que l'on a lavé avec un peu d'acétate
10 d'éthyle, dissous dans 60 ml de méthanol et traité avec 15ml
d'hydroxyde de sodium 2N pendant 2 heures à la température
ambiante. Après neutralisation, on a soumis la solution à
extraction avec du chloroforme. L'évaporation du solvant a
abandonné un résidu que l'on a repris dans de l'acétate d'éthy-
15 le pour obtenir 2,5 g du composé indiqué ci-dessus en titre,
pt.F. 180°C.

Exemple 27

4-Phényl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-
-4,5-c7-pyridine (386/1351).

20 En opérant comme à l'exemple 26, mais en employant
l'isothiocyanate d'isopropyle, on a obtenu 3,11g du composé
indiqué en titre, pt.F. 245°C.

Exemple 28

25 4-Ethyl-5-(N-méthyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-
c7-pyridine (386/1295).

On a porté au reflux pendant 1 heure et demie une
solution de 1,51g de 4-éthyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c7-
-pyridine et 2,28g d'isocyanate de méthyle dans 20ml de dio-
xane sec. On a refroidi et filtré la solution. On a fait
30 dissoudre le solide recueilli dans 30 ml de méthanol et on l'a
traité avec 7 ml d'hydroxyde de sodium 2N pendant 2 heures à
la température ambiante. Après neutralisation, on a soumis la
solution à extraction avec du chloroforme. Par évaporation du
solvant, on a obtenu un résidu que l'on a repris dans l'acétate
35 d'éthyle pour recueillir 1,05 g du composé indiqué en titre,
pt.F. 240°C.

Exemple 29

4-Ethyl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-
-4,5-c7-pyridine (386/1316).

En opérant comme à l'exemple 28, mais en employant l'isocyanate d'isopropyle, on a obtenu le composé indiqué en titre, pt.F. 170°C, avec un rendement de 70%.

Exemple 30

- 5 5-(N-méthyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\text{4,5-c}_7\text{--}$ pyridine (386/1350).

En opérant comme à l'exemple 28, on a obtenu 1,8 g du composé indiqué en titre, pt.F. 213°C, à partir de la 2,46g de 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\text{4,5-c}_7\text{--}$ pyridine.

10 Exemple 31

5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\text{4,5-c}_7\text{--}$ pyridine (386/1348).

- On a porté au reflux pendant 2 heures une solution de 2,46g de 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\text{4,5-c}_7\text{--}$ pyridine et
15 6,8 g d'isocyanate d'isopropyle dans 50 ml de dioxane sec. Après évaporation jusqu'à siccité, on a fait dissoudre le résidu dans 25 ml de méthanol et on l'a traité avec 12,5 ml d'hydroxyde de sodium 2N pendant 2 heures à la température ambiante. Après neutralisation, on a soumis la solution à extraction
20 avec du chloroforme. Par évaporation du solvant, on a obtenu un résidu (2,21g, huile) que l'on a traité avec un équivalent de gaz chlorhydrique en isopropanol. Après refroidissement, on a recueilli 1,7g de chlorhydrate de 5-(N-isopropyl-carbamoyl)-
-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\text{4,5-c}_7\text{--}$ pyridine. pt.F. 190°C.

25 Exemple 32

5-(N-cyclopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\text{4,5-c}_7\text{--}$ pyridine (386/1365).

- On a porté au reflux pendant 1 heure et demie une solution de 3,69g de 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\text{4,5-c}_7\text{--}$
30 pyridine et 7,47g d'isocyanate de cyclopropyle dans 20 ml de dioxane sec. Après évaporation jusqu'à siccité, on a fait dissoudre le résidu dans 44 ml de méthanol et on l'a traité avec 11 ml d'hydroxyde de sodium 2N pendant 1 heure et demie à la température ambiante. Après neutralisation, on a soumis
35 la solution à extraction avec du chloroforme. L'évaporation du solvant a abandonné un résidu que l'on a repris dans l'acétonitrile pour obtenir 2,12g du composé indiqué en titre, pt.F. 215°C.

Exemple 33

5-(N-cyclopentyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4,5-c7}}$ -pyridine (386/1366).

En opérant comme à l'exemple 33, mais en employant l'isocyanate de cyclopentyle, on a obtenu 3,46g du composé
5 indiqué en titre, pt.F. 225°C.

Exemple 34

5-(N-cyclopentyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4,5-c7}}$ -pyridine (386/1360).

En opérant comme à l'exemple 2, mais en employant l'iso-
10 thiocyanate de cyclopentyle, on a obtenu le composé indiqué en titre, pt.F. 185°C, avec un rendement de 60%.

Exemple 35

5-(N-cyclopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4,5-c7}}$ -pyridine (386/1359).

On a porté au reflux pendant 7 heures une solution
15 de 2,462 g de 4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4,5-c7}}$ -pyridine et 2,97 g d'isothiocyanate de cyclopropyle dans 20 ml d'acétonitrile. Après évaporation jusqu'à siccité, on a chromatographié le résidu sur du gel de silice (éluant: acétate d'éthyle-
20 éthanol) pour obtenir 1,42g du composé pur indiqué en titre, pt.F. 185°C.

Exemple 36

4-Cyclohexyl-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4,5-c7}}$ -pyridine (386/1368).

En opérant comme à l'exemple 14, on a obtenu 15,5 g
25 de 4-cyclohexyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4,5-c7}}$ -pyridine, pt.F. 150°C, à partir de 18,4 g de dichlorhydrate d'histamine et 24,4 ml d'hexahydrobenzaldéhyde. On a porté au reflux pendant 5 heures une solution de 2,05 g de 4-cyclohexyl-4,5,6,7-
30 tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4,5-c7}}$ -pyridine et 1,1 g d'isothiocyanate de méthyle dans 30 ml d'acétonitrile. On a refroidi et filtré la solution et on a recueilli 2,50g du composé indiqué en titre, pt.F. 232°C.

Exemple 37

4-Cyclohexyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4,5-c7}}$ -pyridine. (386/1367).

En opérant comme à l'exemple 36, on a obtenu 2,53g
du composé indiqué en titre, pt.F. 218°C, à partir de 2,05 g de 4-cyclohexyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo- $\text{--}\overline{\text{4,5-c7}}$ -pyridine

et 1,52g d'isothiocyanate d'isonpropyle.

Exemple 38

4-(2-thiényl)-5-N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydroimidazo- $\overline{4,5-c}$ 7-pyridine. (386/1369).

5 En opérant comme à l'exemple 14, on a obtenu 15g de
4-(2-thiénnyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine,
pt.F. 170°C, à partir de 18,4 g de dichlorhydrate d'histamine
et 18,4 ml de 2-thiophénaldéhyde. On a porté au reflux pendant
5 heures, une solution de 2,05g de 4-(2-thiénnyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine et 1,52g d'isothiocyanate
10 d'isopropyle dans 30 ml d'acétonitrile.

On a refroidi et filtré la solution, on a ainsi recueilli 2,18g du composé indiqué en titre, pt.F. 205°C.

Example 39

15 4-(2-thiényl)-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-
imidazo- \diagup ^{4,5-c} 7-pyridine (386/1383).

En opérant comme à l'exemple 38, on a obtenu le composé du titre avec un rendement de 66%, pt.F. 215°C.

Exemple 40

20 4-(2-furyl)-5-(N-méthyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imida-
zo- \diagup ^{4,5-c} 7-pyridine. (386/1372).

En opérant comme à l'exemple 14, on a obtenu 12 g de 4-(2-furyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-[4,5-c]pyridine (huile) à partir de 18,4 g de dichlorhydrate d'histamine et 16,6 ml de furfural. On a porté au reflux pendant 5 heures une solution de 1,89 g de 4-(2-furyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-[4,5-c]pyridine et 1,1 g d'isothiocyanate de méthyle dans 20 ml d'acétonitrile. On a refroidi et filtré la solution: on a ainsi recueilli 1,54 g du composé indiqué en titre. pt.F. 200°C.

Exemple 41

4-(2-furyl)-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-
imidazo- $\sqrt{4,5-c}$ 7-pyridine. (386/1373).

35 En opérant comme à l'exemple 40, on a obtenu 1,61 g du composé du titre, pt.F. 195°C, à partir de 1,89 g de 4-(2-furyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridine et 1,52 g d'isothiocyanate d'isonpropyle.

Exemple 42

4-Cyclohexyl-5-(N-méthyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-

-/4,5-c7-pyridine (386/1374).

En opérant comme à l'exemple 28, on a obtenu 3,1 g du composé indiqué en titre, pt.F. 250°C, à partir de 4,1g de 4-cyclohexyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-/4,5-c7-pyridine.

5 Exemple 43

4-Cyclohexyl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-/4,5-c7-pyridine (386/1375).

En opérant comme à l'exemple 29, on a obtenu 3,45g du composé du titre, cristallisé à partir d'éthanol et fondant à 254°C, à partir de 4,1g de 4-cyclohexyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-/4,5-c7-pyridine.

Exemple 44

4-(2-thiényl)-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-/4,5-c7-pyridine (386/1376).

En opérant comme à l'exemple 26, mais en employant l'isocyanate d'isopropyle, on a obtenu 2,3g du composé du titre, cristallisé à partir d'éthanol et fondant à 223°C (décomposition), à partir de 3,5g de 4-(2-thiényl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-/4,5-c7-pyridine.

20 Exemple 45

4-Isopropyl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-/4,5-c7-pyridine (386/1377).

En opérant comme à l'exemple 26, mais en employant l'isocyanate d'isopropyle, on a obtenu 2,8 g du composé du titre, cristallisé à partir d'acétonitrile et fondant à 202°C, à partir de 2,48g de 4-isopropyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-/4,5-c7-pyridine.

Exemple 46

4-(2-thiényl)-5-(N-méthyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-/4,5-c7-pyridine (386/1378).

En opérant comme à l'exemple 26, on a obtenu 1,14 g du composé du titre, cristallisé à partir d'acétonitrile et fondant à 230°C, à partir de 3,5g de 4-(2-thiényl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-/4,5-c7-pyridine.

35 Exemple 47

4-(2-furyl)-5-(N-méthyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-/4,5-c7-pyridine (386/1379).

En opérant comme à l'exemple 26, on a obtenu 1,55g du composé du titre, cristallisé à partir d'acétonitrile et

fondant à 205°C, à partir de 1,89g de 4-(2-furyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine.

Exemple 48

5 4-(2-furyl)-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine (386/1382).

En opérant comme à l'exemple 26, mais en employant l'isocyanate d'isopropyle, on a obtenu 2,23g du composé du titre, cristallisé à partir d'acétonitrile et fondant à 237°C (décomposition), à partir de 2,84g de 4-(2-furyl)-4,5,6,7-
10 -tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine.

Exemple 49

3-Méthyl-4-éthyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine (386/1391).

En opérant comme à l'exemple 17, on a obtenu le
15 composé du titre, cristallisé à partir d'éthanol et fondant à 196°C, avec un rendement de 50%.

Exemple 50

4-Phényl-5-guanyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine (386/1401).

20 En opérant comme à l'exemple 20, on a obtenu le monochlorhydrate du composé du titre, cristallisé à partir d'éthanol et fondant à 288°C (décomposition), avec un rendement de 80%.

Exemple 51

25 4-Cyclohexyl-5-guanyl-4,5,6,7-tétrahydro-imidazo-4,5-c-7-pyridine (386/1405)

En opérant comme à l'exemple 20, on a obtenu le monochlorhydrate du composé du titre, cristallisé à partir d'éthanol et fondant à 305°C (décomposition), avec un rendement de 60%.